



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 February 2023<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/30775/2023  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Text nou în informațiile referitoare la produs – Extrase din recomandările PRAC privind semnalele

Adoptat la reuniunea PRAC din 9-12 ianuarie 2023

Textul informațiilor referitoare la medicament din acest document este extras din documentul intitulat „Recomandările PRAC privind semnalele”, care conține textul integral al recomandărilor PRAC pentru actualizarea informațiilor referitoare la medicament, precum și câteva indicații generale privind abordarea semnalelor. Se găsește [aici](#) (numai în limba engleză).

Textul nou de adăugat la informațiile referitoare la medicament este subliniat. Textul actual care trebuie eliminat este ~~ștat~~.

### **1. Inhibitori de 3-hidroxi 3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductază (statine): atorvastatină; fluvastatină; lovastatină; pitavastatină; pravastatină; rosuvastatină; simvastatină și alte combinații relevante în doze fixe; pravastatină, fenofibrat; simvastatină, fenofibrat – Miastenia gravis (EPITT nr. 19822)**

*Acest lucru este valabil atât pentru medicamentele care conțin o singură componentă, cât și pentru cele care conțin o combinație în doză fixă aparținând substanțelor vizate.*

#### **Rezumatul caracteristicilor produsului**

##### **4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

În câteva cazuri s-a raportat că statinele induc de novo sau agravează miastenia gravis sau miastenia oculară preexistentă (vezi punctul 4.8). [Denumirea medicamentului] trebuie întrerupt în cazul agravării simptomelor. S-au raportate recurențe în cazul în care s-a (re)administrat aceeași statină sau una diferită.

<sup>1</sup> Expected publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to [PRAC recommendations on safety signals](#).



#### 4.8. Reacții adverse

Tulburări ale sistemului nervos

Cu frecvență necunoscută: Miastenia gravis

Tulburări oculare

Cu frecvență necunoscută: Miastenie oculară

### Prospectul

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați [denumirea medicamentului]

Atenționări și precauții

Înainte să luați [denumirea medicamentului], adresați-vă medicului sau farmacistului

Dacă aveți sau ați avut miastenie (o boală care produce slăbiciune musculară generală, inclusiv, în unele cazuri, la nivelul mușchilor implicați în respirație) sau miastenie oculară (o boală care produce slăbiciune la nivelul mușchilor oculari), întrucât statinele pot uneori să agraveze boala sau să ducă la apariția miasteniei (vezi punctul 4).

#### 4. Reacții adverse posibile

Reacții adverse cu frecvență necunoscută:

Miastenia gravis (o boală care produce slăbiciune musculară generală, inclusiv, în unele cazuri, la nivelul mușchilor implicați în respirație).

Miastenie oculară (o boală care produce slăbiciune la nivelul mușchilor oculari).

Discutați cu medicul dacă aveți slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor care se agravează după perioade de activitate, vedere dublă sau cădere a pleoapelor, dificultăți la înghițire sau dificultăți la respirație.

## 2. Dabrafenib; trametinib – Limfohistiocitoză hemofagocitară (EPITT nr. 19824)

### Tafinlar (dabrafenib) – Rezumatul caracteristicilor produsului

#### 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Limfohistiocitoză hemofagocitară

În experiența după punerea pe piață, limfohistiocitoza hemofagocitară (LHH) a fost observată la pacienți tratați cu dabrafenib în asociere cu trametinib. Se recomandă precauție în cazul în care dabrafenibul este administrat în asociere cu trametinib. Dacă LHH este confirmată, trebuie întreruptă administrarea de dabrafenib și trametinib și trebuie început tratamentul pentru LHH.

#### 4.8. Reacții adverse

Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse:

Reacțiile adverse asociate cu dabrafenib, obținute din studii clinice și din supravegherea după punerea pe piață, sunt prezentate în tabelul de mai jos pentru dabrafenib în monoterapie (Tabelul 3) și pentru dabrafenib în asociere cu trametinib (Tabelul 4).

Reacțiile adverse la medicament sunt enumerate mai jos [...]

Tabelul 3 - Reacții adverse raportate la populația de siguranță integrată cu la dabrafenib în monoterapie în studiile BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 și BRF112680 (n=578)

Tabelul 4 - Reacții adverse raportate la populația de siguranță integrată cu la dabrafenib în asociere cu trametinib în studiile MEK115306, MEK116513<sup>a</sup>, BRF113928 și BRF115532 (n=1076)

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe                              | Frecvența (toate gradele) | Reacții adverse                                    |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------|
| Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi) | Frecvente                 | Carcinom cutanat cu celule scuamoase <sup>ab</sup> |
|                                                                        |                           | Papilom <sup>bc</sup>                              |
|                                                                        | Mai puțin frecvente       | Melanom primar, nou apărut <sup>cd</sup>           |
| Tulburări ale sistemului imunitar                                      | Mai puțin frecvente       | Hipersensibilitate <sup>de</sup>                   |
|                                                                        | Rare                      | Limfohistiocitoză hemofagocitară                   |
| Tulburări vasculare                                                    | Foarte frecvente          | Hemoragie <sup>ef</sup>                            |
| Tulburări gastrointestinale                                            | Foarte frecvente          | Durere abdominală <sup>fg</sup>                    |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat                         | Foarte frecvente          | Eritem <sup>gh</sup>                               |
| Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv                | Foarte frecvente          | Spasme musculare <sup>hi</sup>                     |

<sup>a</sup>Profilul de siguranță pentru MEK116513 este, în general, similar cu cel pentru MEK115306, cu următoarele excepții: 1) În comparație cu MEK115306, următoarele reacții adverse au o categorie de frecvență mai mare: spasme musculare (foarte frecvente); insuficiență renală și limfedem (frecvente); insuficiență renală acută (mai puțin frecvente); 2) Următoarele reacții adverse au apărut la MEK116513, dar nu și la MEK115306: insuficiență cardiacă, disfuncție ventriculară stângă, boală pulmonară interstițială (mai puțin frecvente). 3) Următoarea reacție adversă a apărut la MEK116513 și BRF115532, dar nu și la MEK115306 și BRF113928: rabdomioliză (mai puțin frecventă).

<sup>ab</sup> Carcinom cutanat cu celule scuamoase (CCS): CCS, CCS la nivelul pielii, CCS *in situ* (boala Bowen) și keratoacantom

<sup>bc</sup> Papilom, papilom cutanat

<sup>cd</sup> Melanom malign, melanom malign metastazat și melanom superficial extins stadiu III

<sup>de</sup> Include hipersensibilitate la medicamente

<sup>ef</sup> Hemoragie cu diverse localizări, inclusiv hemoragie intracraniană și hemoragie letală

<sup>fg</sup> Durere la nivelul superior și inferior al abdomenului

<sup>gh</sup> Eritem, eritem generalizat

<sup>hi</sup> Spasme musculare, rigiditate musculoscheletică

## Tafinlar (dabrafenib) – Prospectul

### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tafinlar

Afecțiuni la care trebuie să fiți atenți

#### Tulburări ale sistemului imunitar

În cazuri rare, Tafinlar în asociere cu trametinib poate determina o afecțiune (limfohistiocitoză hemofagocitară sau LHH) în care sistemul imunitar produce prea multe celule care luptă împotriva

infecțiilor, numite histiocite și limfocite. Printre simptome se pot număra ficat mărit și/sau splină mărită, erupție pe piele, ganglioni limfatici măriți, probleme la respirație, apariția de vânătăi cu ușurință, tulburări ale rinichilor și probleme cardiace. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome multiple, cum ar fi febră, ganglioni limfatici umflați, vânătăi sau erupții pe piele, în același timp.

#### 4. Reacții adverse posibile

Posibile reacții adverse grave

##### Tulburări ale sistemului imunitar

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome multiple, cum ar fi febră, ganglioni limfatici umflați, vânătăi sau erupții pe piele, în același timp. Acesta poate fi un semn al unei afecțiuni în care sistemul imunitar produce prea multe celule care luptă împotriva infecțiilor, numite histiocite și limfocite, care pot provoca diverse simptome (numită limfohistiocitoză hemofagocitară), vezi pct. 2 (cu frecvență rară).

### **Mekinist (trametinib) – Rezumatul caracteristicilor produsului**

#### 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### Limfohistiocitoză hemofagocitară

În experiența după punerea pe piață, limfohistiocitoza hemofagocitară (LHH) a fost observată la pacienții tratați cu trametinib în asociere cu dabrafenib. Se recomandă precauție în cazul în care trametinib este administrat în asociere cu dabrafenib. Dacă LHH este confirmată, trebuie întreruptă administrarea de trametinib și dabrafenib și trebuie început tratamentul pentru LHH.

#### 4.8. Reacții adverse

Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse:

Reacțiile adverse asociate cu trametinib, obținute din studii clinice și din supravegherea după punerea pe piață, sunt prezentate în tabelul de mai jos pentru tratamentul cu trametinib în monoterapie (Tabelul 4) și pentru trametinib în asociere cu dabrafenib (Tabelul 5).

Tabelul 4 - Reacții adverse ~~raportate la populația cu siguranță integrată~~ la trametinib în monoterapie (n=329)

Tabelul 5 - Reacții adverse ~~raportate la populația de siguranță integrată~~ la trametinib în asociere cu dabrafenib în studiile MEK115306, MEK116513<sup>a</sup>, BRF113928 și BRF115532 (n=1076)

| <b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>                              | <b>Frecvența (toate gradele)</b> | <b>Reacții adverse</b>                         |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)</b> | Frecvente                        | Carcinom celular cutanat scuamos <sup>ab</sup> |
|                                                                               |                                  | Papilom <sup>bc</sup>                          |
|                                                                               | Mai puțin frecvente              | Melanom primar nou apărut <sup>cd</sup>        |
| <b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>                                      | Mai puțin frecvente              | Hipersensibilitate <sup>de</sup>               |
|                                                                               | Rare                             | <u>Limfohistiocitoză hemofagocitară</u>        |

|                                                                |                  |                                 |
|----------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------|
| <b>Tulburări vasculare</b>                                     | Foarte frecvente | Hemoragie <sup>ef</sup>         |
| <b>Tulburări gastrointestinale</b>                             | Foarte frecvente | Durere abdominală <sup>fg</sup> |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>          | Foarte frecvente | Eritem <sup>gh</sup>            |
| <b>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</b> | Foarte frecvente | Spasme musculare <sup>hi</sup>  |

<sup>a</sup>Profilul de siguranță pentru MEK116513 este, în general, similar cu cel pentru MEK115306, cu următoarele excepții: 1) În comparație cu MEK115306, următoarele reacții adverse au o categorie de frecvență mai mare: spasme musculare (foarte frecvente); insuficiență renală și limfedem (frecvente); insuficiență renală acută (mai puțin frecvente); 2). Următoarele reacții adverse au apărut la MEK116513, dar nu și la MEK115306: insuficiență cardiacă, disfuncție ventriculară stângă, boală pulmonară interstițială (mai puțin frecvente). 3) Următoarea reacție adversă a apărut la MEK116513 și BRF115532, dar nu și la MEK115306 și BRF113928: rabdomioliză (mai puțin frecventă).

<sup>ab</sup> Carcinom celular cutanat scuamos (CCS): CCS, CCS cutanat, CCS *in situ* (boala Bowen) și keratoacantom

<sup>bc</sup> Papilom, papilom cutanat

<sup>cd</sup> Melanom malign, melanom malign metastazat și melanom superficial extins stadiu III

<sup>de</sup> Include hipersensibilitate la medicamente

<sup>ef</sup> Hemoragie cu diverse localizări, inclusiv hemoragie intracraniană și hemoragie letală

<sup>fg</sup> Durere în etajul abdominal superior și în etajul abdominal inferior

<sup>gh</sup> Eritem, eritem generalizat

<sup>hi</sup> Spasme musculare, rigiditate musculoscheletică

## Mekinist (trametinib) – Prospectul

### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Mekinist

Afecțiuni la care trebuie să fiți atenți

#### Tulburări ale sistemului imunitar

În cazuri rare, Mekinist în asociere cu dabrafenib poate determina o afecțiune (limfohistiocitoză hemofagocitară sau LHH) în care sistemul imunitar produce prea multe celule care luptă împotriva infecțiilor, numite histiocyte și limfocite. Printre simptome se pot număra ficat mărit și/sau splină mărită, erupție pe piele, ganglioni limfatici măriti, probleme la respirație, apariția de vânătăi cu ușurință, tulburări ale rinichilor și probleme cardiace. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome multiple, cum ar fi febră, ganglioni limfatici umflați, vânătăi sau erupții pe piele, în același timp.

### 4. Reacții adverse posibile

Posibile reacții adverse grave

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome multiple, cum ar fi febră, ganglioni limfatici umflați, vânătăi sau erupții pe piele, în același timp. Acesta poate fi un semn al unei afecțiuni în care sistemul imunitar produce prea multe celule care luptă împotriva infecțiilor, numite histiocyte și limfocite, care pot provoca diverse simptome (numită limfohistiocitoză hemofagocitară), vezi pct. 2 (cu frecvență rară).

### 3. Regorafenib – microangiopatie trombotică (EPITT nr. 19832)

#### Rezumatul caracteristicilor produsului

##### 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

###### Microangiopatie trombotică (MAT)

Microangiopatia trombotică (MAT), inclusiv purpura trombotică trombocitopenică (PTT), a fost asociată cu utilizarea regorafenibului (vezi punctul 4.8). Diagnosticul de MAT trebuie avut în vedere la pacienții care prezintă anemie hemolitică, trombocitopenie, fatigabilitate, manifestări neurologice fluctuante, insuficiență renală și febră. Terapia cu regorafenib trebuie oprită la pacienții care dezvoltă MAT și este necesar un tratament prompt. S-a observat remiterea efectelor MAT după oprirea tratamentului.

##### 4.8. Reacții adverse

Tulburări hematologice și limfatice

###### Microangiopatie trombotică (frecvență mică)

#### Prospectul

##### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Stivarga

Înainte să luați Stivarga, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Aveți grijă deosebită când luați Stivarga

- Dacă aveți sau ați avut leziuni la nivelul vaselor de sânge mici [microangiopatie trombotică (MAT)]. Spuneți-i medicului dacă aveți următoarele simptome: febră, epuizare, oboseală, vânătăi, sângerări, umflare, confuzie, pierdere a vederii sau convulsii.

##### 4. Reacții adverse posibile

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 persoană din 1 000):

- Cheaguri de sânge în vasele de sânge mici (microangiopatie trombotică)